

4/9/1 (Item 1 from file: 351)  
DIALOG(R)File 351:Derwent WPI  
(c) 2006 The Thomson Corporation. All rts. reserv.

0004070013

WPI ACC NO: 1987-171855/198725

XRAM Acc No: C1987-071594

**Methoxy-dimethyl-pyridyl methyl-sulphinyl benzimidazole prepn. - by  
reaction of methoxy-phenylene diamine with dimethyl-methoxy methylthio  
formic acid, then oxidising with excess oxidant**

Patent Assignee: LABS HUBBER SA (HUBB-N)

**Patent Family** (1 patents, 1 countries)

Patent                      Application

Number            Kind    Date    Number            Kind    Date    Update

ES 198703868    A    19870516    ES 1985550070    A    19851218    198725    B

Priority Applications (no., kind, date): ES 1985550070 A 19851218

**Alerting Abstract** ES A

5-Methoxy 2-(((4-methoxy 3,5-dimethyl 2-pyridyl)methyl) sulphinyl)  
benzimidazole, is produced by (a) reaction of 5-methoxy phenylene diamine  
with 2-(2-(3,5-dimethyl 4-methoxy) methylthio formic acid in HCl as  
reaction medium at b.pt.; and (b) oxidn. of the prod. with excess oxidant,  
e.g. sodium metaperiodate, pref. with 10-30% stoichiometric excess. The  
prod. is sepd. and purified.

USE - For use in inhibiting gastric secretion in mammals and man.

**Title Terms /Index Terms/Additional Words:** METHOXY; DI; METHYL; PYRIDYL;  
SULPHINYL; BENZIMIDAZOLE; PREPARATION; REACT; PHENYLENE; AMINE;  
METHYLTHIO; FORMIC; ACID; OXIDATION; EXCESS; OXIDANT

**Class Codes**

(Additional/Secondary): A61K-031/41, C07D-213/30, C07D-233/28, C07D-401/12

File Segment: CPI

DWPI Class: B02; C02

Manual Codes (CPI/A-M): B06-D05; B12-J02; C06-D05; C12-J02

**Original Publication Data by Authority**

**Spain**

Publication No. ES 198703868 A (Update 198725 B)

Publication Date: 19870516

Assignee: LABS HUBBER SA (HUBB-N)

Language: ES

Application: ES 1985550070 A 19851218 (Local application)

Original IPC: A61K-31/41 C07D-213/30 C07D-233/28 C07D-401/12

Current IPC: A61K-31/41 C07D-213/30 C07D-233/28 C07D-401/12

?

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES

11  
21

NUMERO

550.070

22

FECHA DE PRESENTACION

18-12-85.

10 AI

8703868

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:

31 NUMERO

32 FECHA

33 PAIS

47 FECHA DE PUBLICIDAD

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL

62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA

54 TITULO DE LA INVENCION

Procedimiento para la obtención de 5-metoxi-2-(((4-metoxi-3,5 dimetil-2-piridil)metil) sulfinil) bencimidazol).

Int. Cl<sup>4</sup> co 7 d 40/12, 213/30, 235/28, A61K 31/41, 31/435.

71 SOLICITANTE (ES)

LABORATORIOS HUBBER S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

08029 BARCELONA - Berlin nº 38-48

72 INVENTOR (ES)

Ma. Carmen Valle Abellan y  
Jose Antonio Poch Gabarró.

73 TITULAR (ES)

Laboratorios Hubber S.A.

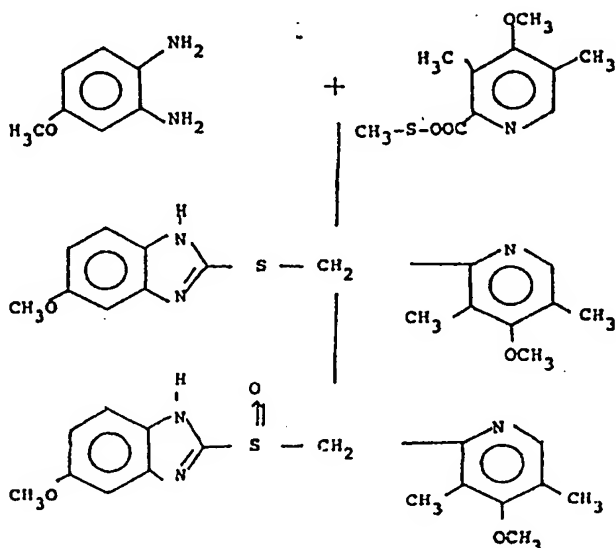
74 REPRESENTANTE

Juan Carlos Riera Blanco.

Conforme se indica en el enunciado, la presente invención hace referencia a procedimiento para la obtención de 5-metoxi-2-(((4-metoxi-3,5 dimetil-2-piridil)metil)sulfinil)bencimidazol. Este derivado del bencimidazol es utilizable en la inhibición de la secreción gástrica - en mamíferos y en el hombre.

En una primera fase del actual procedimiento, - se efectua la reacción de la O-(4 metoxi)-fenilendiamina con el ácido 2-(2-(3,5 dimetil-4-metoxi piridil)metiltio) fórmico, en condiciones ácidas, obteniéndose el 5-metoxi -2-(((4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil)metil) tio)bencimida zol, el cual se somete a una oxidación con metaperiodato sódico para dar el producto deseado, que se aísla del me dio de reacción por los métodos convencionales, precipi tación en medio alcalino y posterior filtración.

La reacción química que tiene lugar en el pre sente procedimiento, se puede esquematizar de la siguien te manera:



En la primera fase se utiliza, preferentemente, un ligero exceso del derivado de ácido fórmico, y como medio de reacción ácido clorhídrico, realizándose el proceso a la temperatura de ebullición.

5 Finalizada la reacción, se aísla el 5-metoxi-  
-2-(((4-metoxi-3,5 dimetil-2 piridil)metil)tio)benzimidazol.

La segunda fase es la oxidación, para lo cual el producto obtenido en la fase anterior se trata con  
10 un exceso de oxidante.

El producto final se prepara y purifica por los métodos convencionales, precipitación en medio alcalino y posterior filtración, obteniéndose el 5-metoxi-  
2(((4-metoxi-3,5 dimetil-2 piridil)metil)sulfinil)benzimidazol, químicamente puro.  
15

Como ejemplo del procedimiento conforme la invención, se describe la manera de obtención a nivel de laboratorio de este compuesto, sin que este ejemplo constituya factor limitante para la adaptación a otra escala.  
20

Ejemplo:

a) Se calienta a reflujo durante 40 minutos - una mezcla de 0,092 moles de 5-metoxi-fenilendiamina y 0,11 moles de ácido 2-(2-(3,5 dimetil-4 metoxi)metil-  
25 tio) fórmico, disueltos en 100 ml. de ácido clorhídrico

4N. La solución se neutraliza con amoniaco y se extrae -  
con acetato de etilo; la fase orgánica se evapora al va-  
cio. El residuo se trata con acetona y se le añade un -  
equivalente de ClH concentrado. El clorhidato así obte-  
nido se filtra, y la sal se recrystaliza en etanol: éter  
produciendo el 2-(2(3,5 dimetil-4 metoxi)metiltio) 5 me-  
toxi bencimidazol (0,019 moles).

B) En un matraz de 500 mil. equipado con agita-  
dor magnético, se introducen 0,110 moles de  $\text{NaIO}_4$  y 250  
mol de agua. La mezcla se agita y se enfría en un baño -  
de hielo, manteniendo la temperatura entre  $-50$  y  $-100$  C.  
Se añade 0,1 moles del clorhidrato obtenido en la fase -  
anterior. La mezcla se agita durante 1 hora más, mante-  
niendo las condiciones de temperatura entre  $-50$  y  $-100$  C.  
A continuación se alcaliniza y se filtra. El precipitado  
se lava con dicloro-metano (3 x 30 ml). El filtrado se  
transfiere a un embudo de decantación, se decanta la fa-  
se inferior y la fase acuosa se extrae con diclorometa-  
no (3 x 100ml). Los extractos se tratan con carbón acti-  
vo, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evapora  
a presión reducida. El residuo sólido se recrystaliza -  
con acetonitrilo para obtener 5-metoxi-2-(((4-metoxi-3,5  
dimetil-2-piridil)metil)sulfinil) bencimidazol (75% ren-  
dimiento), de punto de fusion  $1560$  C.

Cuanto se ha expuesto no debe ser inconveniente para -

que el procedimiento según la actual invención, sea ejecu  
tado cambiando o modificando alguna de dichas condiciones,  
siempre que con ello no se altere su esencialidad, que es  
lo que se concreta en la reivindicacion siguiente:

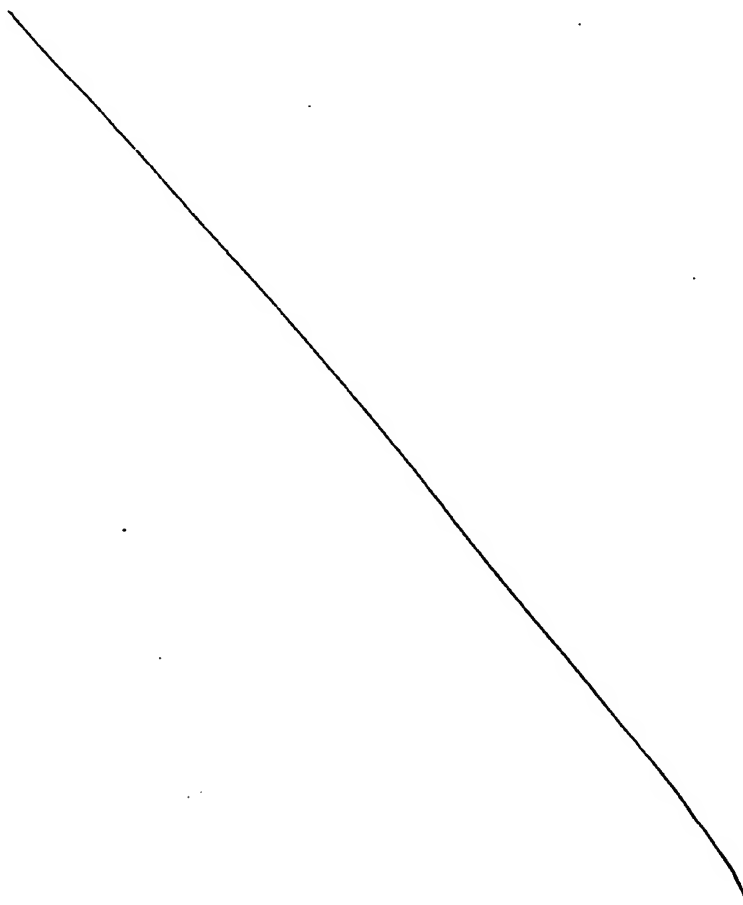
5

10

15

20

25



R E I V I N D I C A C I O N E S

1.- Procedimiento para la obtención de 5-metoxi-  
-2-(((4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil)metil)sulfinil)benci-  
midazol, caracterizado porque se hace reaccionar la O-5-me  
5 toxi fenilendiamina con el ácido 2(2(3,5-dimetil-4-metoxi)  
metil)tio) fórmico, en condiciones ácidas para obtener 5-  
metoxi-2-(((4-metoxi-3,5-dimetil-2 piridil)metil)tio)beni-  
midazol que se somete a oxidación con metaperiodato sódico,  
co, dando el producto deseado, que se aísla del medio de  
10 reacción por los métodos convencionales, precipitación -  
en medio alcalino y posterior filtración.

2.- Procedimiento para la obtención de 5-meto-  
xi-2-(((4-metoxi-3,5 dimetil-2-piridil)metil)sulfinil) -  
bencimidazol, según la reivindicación primera, caracteri-  
15 zado porque en la reacción se utiliza un ligero exceso -  
del compuesto de ácido fórmico.

3.- Procedimiento para la obtención de 5-meto-  
xi-2-(((4-metoxi-3,5 dimetil-2-piridil)metil)sulfinil)ben-  
cimidazol, según las reivindicaciones primera y segunda,  
20 caracterizado porque la reacción se realiza ventajosamente  
en un medio ácido.

4.- Procedimiento para la obtención de 5-meto-  
xi-2-(((4-metoxi-3,5 dimetil-2-piridil)metil)sulfinil)ben-  
cimidazol, según la reivindicación primera, caracterizado  
25 porque el metaperiodato sódico se utiliza ventajosamente

en exceso (10% al 30%) respecto a la relación molar 1:1 de la reacción estequiométrica.

5.- Procedimiento para la obtención de 5-metoxi-2-((4-metoxi-3,5 dimetil-2-piridil)metil)sulfinil)bencimidazol, según las reivindicaciones 1 y 4, caracterizado porque el proceso se realiza entre -50 y -100 C.

6.- Procedimiento para la obtención de 5-metoxi-2-(((4-metoxi-3,5 dimetil-2-piridil)metil)sulfinil) - bencimidazol.

Todo ello, tal y como se describe y reivindica en la presente memoria, que consta de ~~cinco~~<sup>7</sup> hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Fecha: 16 Diciembre 1.985.

P.P.

